

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/20521 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 453/02,  
A61P 25/28

LEIBROCK, Joachim [DE/DE]; Mühlstr. 91a, 64319  
Pfungstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10443

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,  
Dost, Altenburg, Geissler, Is, enbruck, Theodor-Heuss-An-  
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. September 2001 (10.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 45 112.8 11. September 2000 (11.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖLZEMANN,  
Günter [DE/DE]; Gutenbergstr. 6b, 64342 Seeheim-Ju-  
genheim (DE). SCHIEMANN, Kai [DE/DE]; Georgenstr.  
56, 64297 Darmstadt (DE). BÖTTCHER, Henning  
[DE/DE]; Theodor-Heuss-Str. 13, 64287 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF INDOLE DERIVATIVES FOR TREATING ILLNESSES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON INDOLDERIVATEN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES ZEN-  
TRALEN NERVENSYSTEMS

(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of general formula (I) wherein R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, branched and unbranched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl groups, branched and unbranched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy groups, branched and unbranched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkythio groups, trifluoromethyl groups, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aryloxy groups, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>-aralkyloxy groups, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-acyloxy groups, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-aroyloxy groups, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsulfonyloxy groups, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-arylsulfonyloxy groups, linear and branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl groups, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl)amino and di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl)amino groups, carbamoyl, N-mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl)carbamoyl and N-bis(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl)carbamoyl groups, methylene dioxy groups, hydroxy groups, hydroxymethyl groups, and fluorine and chlorine; R is selected from the group consisting of hydrogen and linear and branched alkyl groups; and (chin.) represents a 3-quinuclidinyl or a 2,3-dehydro-3-quinuclidinyl group, or the physiologically tolerable salts of said compounds, for producing a medicament against illnesses whereby stimulating the nicotinic acetylcholine receptors leads to an improvement in the clinical picture.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkythiogruppen, Trifluormethylgruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxygruppen, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>-Aralkyloxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acyloxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aroyloxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyloxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylsulfonyloxygruppen, linearen und verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylgruppen, Amino-, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)amino- und Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoylgruppen, Methylendioxygruppen, Hydroxygruppen, Hydroxymethylgruppen, Fluor und Chlor, R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und (Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe bedeutet, oder deren physiologisch verträglichen Salzen, zur Herstellung eines Medikaments gegen Krankheiten, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zu einer Besserung des Krankheitsbildes führt.

WO 02/20521 A1



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

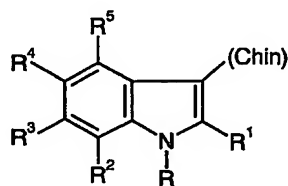
## Verwendung von Indolderivaten zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt. Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen enthalten eine gegebenenfalls substituierte 3-Indolylgruppe, die mit Chinuclidinyl- oder Dehydrochinuclidinyleinheiten verbunden ist.

Von der gut charakterisierten Klasse der Acetylcholinrezeptoren werden einige Mitglieder für bestimmte Krankheitsbilder des zentralen Nervensystems verantwortlich gemacht. Bekannte Wirkstoffe, die mit der Klasse der Acetylcholinrezeptoren wechselwirken können, sind beispielsweise Pilocarpin, Nicotin, Lobelin und Epibatidin.

Es besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an Verbindungen, die zur Behandlung von Krankheitsbildern eingesetzt werden können, die durch eine Dysfunktion nikotinischer Acetylcholinrezeptoren hervorgerufen werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen diese Krankheitsbilder behandelt werden können. Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung von Substanzen der allgemeinen Formel (I)



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppen, Trifluormethylgruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxygruppen, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>-Aralkyloxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acyloxygruppen,

- 2 -

- 5 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aroyloxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyloxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylsulfonyloxygruppen, linearen und verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppen, Amino-, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)amino- und Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoylgruppe, Methylendioxygruppen, Hydroxygruppen, Hydroxymethylgruppen, Fluor und Chlor,  
R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und  
(Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe  
10 bedeutet,  
zur Herstellung eines Medikaments gegen Krankheiten, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
- 15 Die erfindungsgemäß einzusetzenden Substanzen sind bekannt. Sie sind offenbart in der EP-B- 450 345 der Anmelderin und werden gemäß dieser Erfindung eingesetzt zur Behandlung von Erkrankungen, die durch einen Überschuß an zirkulierendem Serotonin oder durch eine serotonerge Überfunktion charakterisiert sind. Dazu gehören insbesondere Psychosen,  
20 Nausea und Erbrechen (die beispielsweise bei der chemo- oder radiotherapeutischen Behandlung von Krebserkrankungen auftreten), Dementia oder andere kognitive Erkrankungen, Migräne und Suchterkrankungen. Weiterhin zählen auch die Anwendung als Anxiolytikum, Antiaggressivum, Antidepressivum und Analgetikum zu den Indikationen gemäß dieser Erfindung. Dabei antagonisieren die Verbindungen die Wirkung von Serotonin an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, wie z.B. den durch Serotonin hervorgerufenen von-Bezold-Jarisch-Reflex (Methodik siehe J.Pharm.Pharmacol. 40 (1988), 301-302 und Nature 316 (1985), 126-131). Außerdem verdrängen diese Verbindungen die als selektiver 5-HT<sub>3</sub>-Ligand bekannte Substanz <sup>3</sup>H-  
25 GR65630 von homogenisiertem Gewebe aus dem endorhinalen Cortex der Ratte (siehe Europ.J.Pharmacol. 159 (1989), 157-164).
- 30 Es wurde nun überraschend gefunden, daß die Substanzen der Formel (I) neben den in der EP-B- 450 375 offenbarten Indikation auch spezifisch zur  
35 Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden können, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des

Krankheitsbildes führt. Beispiele sind dem Fachmann bekannt und umfassen Schizophrenie, Demenz, dabei auch insbesondere Morbus Alzheimer, neurodegenerative Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit und Tourette's Syndrom.

5

Vorzugsweise ist in den Molekülen der Formel (I) R Wasserstoff. Dabei ist es dann bevorzugt, wenn in den Substanzen der Formel (I) sämtliche Gruppen  $R^1$  bis  $R^5$  Wasserstoff sind. In einer weiteren Ausführungsform ist es bevorzugt, wenn in den Substanzen der Formel (I) ein oder zwei Gruppen  $R^1$  bis  $R^5$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, wobei diese Gruppen sich dann vorzugsweise in 5-, 6- und/oder 7-Position der Indolylgruppe befinden. Bevorzugt sind auch in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung Substanzen der Formel (I), in denen R eine Alkylgruppe ist; dabei besitzen auch hier die Reste  $R^1$  bis  $R^5$  vorzugsweise die Bedeutung, die vorstehend als bevorzugte Ausführungsform definiert wurde.

15

Bevorzugte Reste  $R^1$  bis  $R^5$  sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Hydroxy, Methoxy, Formyloxy, Acetyloxy, Propionyloxy, und Butanoyloxy, i-Butanoyloxy und Pivaloyloxy, Methansulfonyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, Benzoyloxy, Methylendioxy, Hydroxymethyl, Amino und Carbamoyl.

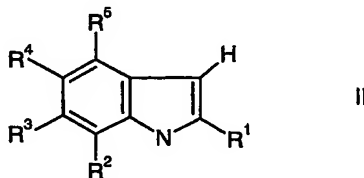
20

Schließlich sind Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, die einen 3-Chinuclidinylrest enthalten.

25

Mögliche Herstellungsverfahren sind beispielsweise: Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):

30



35

in der  $R^1$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit 3-Chinuclidinon oder einem seiner Salze zur 2,3-Dehydro-3-

chinuclidinylverbindung entsprechend (I) mit (Chin) = 2,3-Dehydro-3-chinuclidinyl und, soweit gewünscht, Reduktion zur 3-Chinuclidinylverbindung, entsprechend (I) mit (Chin) = 3-Chinuclidinyl; Überführen einer Verbindung, die sonst der Formel (I) entspricht, aber an  
5 Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine abspaltbare Schutzgruppe enthält, durch Abspaltung dieser Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel (I); Umwandeln in einer Verbindung der Formel (I) des Indolylrests in einen anderen Indolylrest; Umwandeln einer Base der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze; Freisetzen einer Substanz der  
10 Formel (I) aus einem Salz dieser Substanz mittels einer starken Base.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) erfolgt generell nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. J. March, *Advances Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York oder Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie  
15 sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch auf an sich bekannte, nachfolgend nicht näher erwähnte Varianten zurückgreifen.

20 Die vorstehend dargelegten Herstellungsverfahren von Verbindungen der Formel (I) sind in der EP-B- 450 345 der Anmelderin näher erläutert. Diese dort aufgeführten Herstellungsverfahren sind durch Referenz in die vorliegende Anmeldung eingeschlossen.

25 Die Verbindungen der Formel (I), die einen 3-Chinuclidinylrest enthalten, weisen zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf. Sie können daher in verschiedenen optisch aktiven Formen oder auch als Racemate bzw. Racematgemisch vorliegen.

30 Eine Base der Formel (I) kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich bevorzugt Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, beispielsweise Schwefelsäure,  
35 Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sul-

5 faminsäure. Ebenfalls eignen sich organische Säuren, beispielsweise a-  
liphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische  
ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Amei-  
sensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure,  
10 Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,  
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, 2-  
Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotin-  
säure, Isonicotinsäure, Methan- und Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure,  
15 p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwe-  
felsäure. Säureadditionssalze, die nicht physiologisch unbedenklich sind  
(Pikrate), können sich zur Isolierung und Aufreinigung der Basen der For-  
mel (I) eignen.

15 Eine Base der Formel (I) kann ebenfalls aus einem ihrer Salze mit starken  
Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in  
Freiheit gesetzt werden.

20 Die oben dargelegten Verbindungen (I) werden zur Herstellung von Arz-  
neimitteln verwendet, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt wer-  
den, die auf einer Dysfunktion nikotinischer Acetylcholinrezeptoren beru-  
hen.

25 Diese nikotinischen Acetylcholinrezeptoren lassen sich in zwei prinzipielle  
Hauptklassen unterteilen, in Abhängigkeit von den Orten, an denen sie  
vorkommen.

30 Zum einen sind dies die neuromuskulären Rezeptoren. Diese werden  
weiter unterteilt in ( $\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta$ ) – und ( $\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta$ ) – Rezeptoren. Zum anderen  
existieren die neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die in den  
Ganglien gefunden werden. Bei diesen unterscheidet man zwischen den  
( $\beta_2\text{-}\beta_5$ ) - Rezeptoren und den ( $\alpha_2\text{-}\alpha_9$ ) - Rezeptoren, siehe hierzu auch „Ba-  
sic Neurochemistry“, Ed. Siegel et. al., Raven Press, New York 1993.

35 Die Substanzen der Formel (I) sind in der Lage, mehr oder weniger gut,  
etwa in Abhängigkeit von der Struktur des jeweils eingesetzten Moleküls,  
mit jedem dieser Rezeptoren eine Wechselwirkung einzugehen. Beson-

ders gut wechselwirken die Substanzen der Formel (I), dabei insbesondere die nachstehend als bevorzugt beschriebenen, mit dem nikotinischen  $\alpha_7$ -Rezeptor.

- 5 Ein in-vitro Nachweis der Wechselwirkungen mit dem nikotinischen  $\alpha_7$ -Rezeptor kann beispielsweise analog zu J.M. Ward et al., FEBS 1990, 270, 45-48 oder D.R.E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363, erfolgen. Weitere in-vitro Tests für nikotinische Rezeptoren sind in F.E. D'Amour et al., Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3<sup>rd</sup> Ed., The University of Chicago Press (1965), W. Sihver et al., Neuroscience 1998, 10 85, 1121-1133 oder B. Latli et al., J.Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234, beschrieben.

- 15 Krankheiten, die mit den Substanzen gemäß Formel (I) behandelt werden können, umfassen Schizophrenie, Demenz, dabei insbesondere Morbus Alzheimer, neurodegenerative Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit, Tourette's Syndrom, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugerscheinungen, außerdem durch die neuroprotektive Wirkung Anwendung bei Schlaganfall und Schädigung des Gehirns durch toxische 20 Verbindungen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen entsprechend der Formel (I) und/oder deren physiologisch wirksame Salze. Dazu 25 können diese zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht werden. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (beispielsweise orale), 30 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren. Beispiele umfassen Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk und Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen 35 oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise



5 ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendungen, Salben, Cremes, Pflaster oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

10 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-substanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können gegebenenfalls auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, die nicht der Formel (I) entsprechen, beispielsweise ein oder mehrere Vitamine.

15 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (beispielsweise Tacrin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 100 mg, insbesondere zwischen 10 und 40 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und 1 mg/kg  
20 Körpergewicht.

Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt von verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt  
25 und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

30 Die orale Anwendung ist bevorzugt.

Beispiele für die erfindungsgemäße Substanzen der Formel (I) sind nachfolgend aufgeführt.

35 3-(3-Indolyl)-2,3-dehydrochinuclidin  
3-(4-Methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

- 3-(5-Ethoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Propoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
5 3-(5,6-Methylendioxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(4,5,6-Trimethoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Methylthio-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Fluor-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Chlor-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
10 3-(5-Trifluormethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Chlor-5-methoxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Methoxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Ethoxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
15 3-(6-Propoxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(2-Methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Ethoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Propoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
20 3-(6-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5,6-Methylendioxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(4,5,6-Trimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Methylthio-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
25 3-(5-Fluor-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Chlor-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Trifluormethyl-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Chlor-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(2,6-Dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
30 3-(5-Methoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Ethoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Propoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(3-Indolyl)-chinuclidin  
3-(4-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
35 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Ethoxy-3-indolyl)-chinuclidin

- 3-(5-Propoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5,6-Methylendioxy-3-indolyl)-chinuclidin  
5 3-(4,5,6-Trimethoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methylthio-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Fluor-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Chlor-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Trifluormethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
10 3-(6-Chlor-5-methoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Methoxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Ethoxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Propoxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
15 3-(2-Methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Ethoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Propoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
20 3-(5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5,6-Methylendioxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(4,5,6-Trimethoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methylthio-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Fluor-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
25 3-(5-Chlor-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Trifluormethyl-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Chlor-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(2,6-Dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
30 3-(6-Ethoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Propoxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Benzoyloxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Benzoyloxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Benzoyloxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
35 3-(5-Benzoyloxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Benzoyloxy-1-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

- 3-(6-Benzoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Benzoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Benzoyloxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(5-Benzoyloxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
5 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin  
3-(6-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Hydroxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Hydroxy-1-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
10 3-(6-Hydroxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Hydroxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Hydroxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Hydroxy-1,2-dimethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Acetoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
15 3-(5-Pivaloyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Propanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Butanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methansulfonyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Acetoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
20 3-(6-Pivaloyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Propanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Butanoyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Methansulfonyloxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Acetoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
25 3-(5-Pivaloyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Propanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Butanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methansulfonyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Acetoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
30 3-(6-Pivaloyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Propanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Butanoyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Methansulfonyloxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl)-chinuclidin  
35 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-2,3-dehydro-chinuclidin

- 3-(4-Hydroxymethyl-3-indolyl)-2,3-dehydrochinuclidin  
3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-2,3-dehydrochinuclidin  
3-(4-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
5 3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin

Bevorzugte Substanzen sind:

- 3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
10 3-(5-Fluor-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Amino-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(7-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(3-Indolyl)-chinuclidin  
15 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5,6-Methylenedioxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-chinuclidin  
3-(5-Methoxy-6-Chlor-indolyl)-chinuclidin  
20 3-(5-Carbamoyl-3-indolyl)-chinuclidin

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen,  
die Substanzen der Formel I oder eines ihrer Säureadditionssalze enthal-  
ten:

25

**Beispiel A: Tabletten**

- Das Gemisch von 1 kg 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidinhydrochlorid, 4  
kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstea-  
30 rat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, so daß jede Tablette 10  
mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel B: Dragees**

35

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5      **Beispiel C: Kapseln**

2 kg 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidin-hydrochlorid werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg Wirkstoff enthält.

10

**Beispiel D: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinuclidinhydrochlorid in 60l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

Analog sind Tabletten Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die eine andere Verbindung der Formel I und/oder ein oder mehrere physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze einer Verbindung der Formel (I) enthalten.

20

25

30

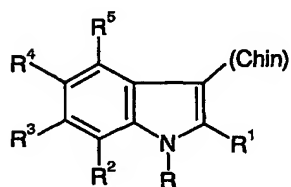
35

## Patentansprüche

### 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5

10



15

20

25

30

in der R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, verzweigten und unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthiogruppen, Trifluormethylgruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryloxygruppen, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>-Aralkyloxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acyloxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aroyloxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyloxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylsulfonyloxygruppen, linearen und verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylgruppen, Amino-, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)amino- und Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoylgruppen, Methylendioxygruppen, Hydroxygruppen, Hydroxymethylgruppen, Fluor und Chlor,

R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und (Chin.) eine 3-Chinuclidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinuclidinylgruppe bedeutet, oder deren physiologisch verträglichen Salzen,

zur Herstellung eines Medikaments gegen Krankheiten, bei denen eine Anregung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

35

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Krankheiten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Schizophrenie, Demenz, insbesondere Morbus Alzheimer, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit, Tourette's Syndrom, altersbedingte

Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugerscheinungen, Anwendung bei Schlaganfall und Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

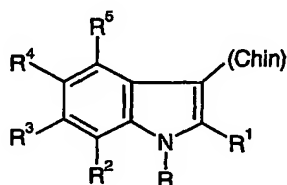
- 5 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- 3-(5-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(5-Fluor-3-indolyl)-chinucidin  
 10 3-(5-Hydroxy-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(5-Amino-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(7-Hydroxy-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(3-Indolyl)-chinucidin  
 3-(5-Methoxy-3-indolyl)-chinucidin  
 15 3-(6-Hydroxymethyl-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(5,6-Methylenedioxy-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(5,6-Dimethoxy-3-indolyl)-chinucidin  
 3-(5-Methoxy-6-Chlor-indolyl)-chinucidin  
 3-(5-Carbamoyl-3-indolyl)-chinucidin

20

4. Substanz der Formel

25



30

in der R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Amino-, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)amino- und Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)aminogruppen, Carbamoyl-, N-Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoyl- und N-Di(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl)carbamoylgruppen, R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen und verzweigten Alkylgruppen, und (Chin.) eine 3-Chinucidinyl- oder eine 2,3-Dehydro-3-chinucidinylgruppe bedeutet.

35



5. 3-(5-Amino-3-indolyl)chinuclidin  
3-(5-Carbamoyl-3-indolyl)chinuclidin

5

10

15

20

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int      nat Application No  
PCT/EP 01/10443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7    C07D453/02    A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7    C07D    A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | EP 0 450 345 A (MERCK PATENT GMBH)<br>9 October 1991 (1991-10-09)<br>cited in the application<br>column 1, line 20 - column 1, line 53;<br>claims 1,4,5; examples 1-10 | 1-5                   |
| A          | EP 0 512 350 A (MERCK PATENT GMBH)<br>11 November 1992 (1992-11-11)<br>column 1, line 20 - column 1, line 53;<br>claims 1,6; examples 1-4                              | 1-5                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2002

Date of mailing of the international search report

29/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/10443

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0450345                                | A | 09-10-1991          | DE 4009565 A1              | 26-09-1991          |
|   |   |                     | AT 123031 T                | 15-06-1995          |
|   |   |                     | AU 631303 B2               | 19-11-1992          |
|   |   |                     | AU 7360991 A               | 03-10-1991          |
|   |   |                     | CA 2038908 A1              | 25-09-1991          |
|   |   |                     | DE 59105550 D1             | 29-06-1995          |
|   |   |                     | DK 450345 T3               | 07-08-1995          |
|   |   |                     | EP 0450345 A1              | 09-10-1991          |
|   |   |                     | ES 2072467 T3              | 16-07-1995          |
|   |   |                     | HU 57761 A2                | 30-12-1991          |
|   |   |                     | IE 910963 A1               | 25-09-1991          |
|   |   |                     | JP 4235184 A               | 24-08-1992          |
|   |   |                     | PT 97100 A                 | 29-11-1991          |
|   |   |                     | US 5227386 A               | 13-07-1993          |
|   |   |                     | ZA 9102198 A               | 29-01-1992          |
| EP 0512350                                | A | 11-11-1992          | DE 4115215 A1              | 12-11-1992          |
|   |   |                     | AU 1604492 A               | 12-11-1992          |
|   |   |                     | CA 2068238 A1              | 11-11-1992          |
|   |   |                     | CS 9201305 A3              | 18-11-1992          |
|   |   |                     | EP 0512350 A2              | 11-11-1992          |
|   |   |                     | HU 61541 A2                | 28-01-1993          |
|   |   |                     | IE 921488 A1               | 18-11-1992          |
|   |   |                     | JP 5155886 A               | 22-06-1993          |
|   |   |                     | MX 9202152 A1              | 01-11-1992          |
|   |   |                     | NO 921831 A                | 11-11-1992          |
|   |   |                     | PL 294457 A2               | 16-11-1992          |
|   |   |                     | ZA 9203351 A               | 27-01-1993          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte des Aktenzeichen

PCT/EP 01/10443

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D453/02 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | EP 0 450 345 A (MERCK PATENT GMBH)<br>9. Oktober 1991 (1991-10-09)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Spalte 1, Zeile 20 - Spalte 1, Zeile 53;<br>Ansprüche 1,4,5; Beispiele 1-10 | 1-5                |
| A          | EP 0 512 350 A (MERCK PATENT GMBH)<br>11. November 1992 (1992-11-11)<br>Spalte 1, Zeile 20 - Spalte 1, Zeile 53;<br>Ansprüche 1,6; Beispiele 1-4                              | 1-5                |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/01/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. des Akdenzeichen

PCT/EP 01/10443

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0450345     A                                   | 09-10-1991                    | DE 4009565 A1                     | 26-09-1991                    |
|  |                               | AT 123031 T                       | 15-06-1995                    |
|  |                               | AU 631303 B2                      | 19-11-1992                    |
|  |                               | AU 7360991 A                      | 03-10-1991                    |
|  |                               | CA 2038908 A1                     | 25-09-1991                    |
|  |                               | DE 59105550 D1                    | 29-06-1995                    |
|  |                               | DK 450345 T3                      | 07-08-1995                    |
|  |                               | EP 0450345 A1                     | 09-10-1991                    |
|  |                               | ES 2072467 T3                     | 16-07-1995                    |
|  |                               | HU 57761 A2                       | 30-12-1991                    |
|  |                               | IE 910963 A1                      | 25-09-1991                    |
|  |                               | JP 4235184 A                      | 24-08-1992                    |
|  |                               | PT 97100 A                        | 29-11-1991                    |
|  |                               | US 5227386 A                      | 13-07-1993                    |
|  |                               | ZA 9102198 A                      | 29-01-1992                    |
| EP 0512350     A                                   | 11-11-1992                    | DE 4115215 A1                     | 12-11-1992                    |
|  |                               | AU 1604492 A                      | 12-11-1992                    |
|  |                               | CA 2068238 A1                     | 11-11-1992                    |
|  |                               | CS 9201305 A3                     | 18-11-1992                    |
|  |                               | EP 0512350 A2                     | 11-11-1992                    |
|  |                               | HU 61541 A2                       | 28-01-1993                    |
|  |                               | IE 921488 A1                      | 18-11-1992                    |
|  |                               | JP 5155886 A                      | 22-06-1993                    |
|  |                               | MX 9202152 A1                     | 01-11-1992                    |
|  |                               | NO 921831 A                       | 11-11-1992                    |
|  |                               | PL 294457 A2                      | 16-11-1992                    |
|  |                               | ZA 9203351 A                      | 27-01-1993                    |

#20 WO 2002/20521

L8 ANSWER 4 OF 7 WPINDEX COPYRIGHT 2004 THE THOMSON CORP on STN  
AN 2002-329859 [36] WPINDEX  
DNC C2002-095404  
TI Nicotinic acetylcholine receptor stimulating medicaments used e.g. for  
treating schizophrenia, Alzheimer's disease or stroke contain new or known  
3-(3-indolyl)-quinuclidine derivatives.  
DC B02  
IN BOETTCHER, H; HOELZEMANN, G; LEIBROCK, J; SCHIEMANN, K  
PA (MERE) MERCK PATENT GMBH  
CYC 97  
PI WO 2002020521 A1 20020314 (200236)\* GE 21<--  
RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ  
NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW  
W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK  
DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR  
KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO  
RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW  
DE 10045112 A1 20020321 (200236)  
AU 2002012226 A 20020322 (200251)  
ADT WO 2002020521 A1 WO 2001-EP10443 20010910; DE 10045112 A1 DE 2000-10045112  
20000911; AU 2002012226 A AU 2002-12226 20010910  
FDT AU 2002012226 A Based on WO 2002020521  
PRAI DE 2000-10045112 20000911  
AN 2002-329859 [36] WPINDEX  
AB WO 2002020521 A UPAB: 20020610  
NOVELTY - The use of 3-(3-indolyl)-quinuclidine derivatives (I) in  
nicotinic acetylcholine receptor stimulating medicaments is new. Some  
compounds (I) are new.  
DETAILED DESCRIPTION - The use of indolyl-quinuclidine derivatives of  
formula (I) or their salts is claimed in the preparation of a medicament  
for treating diseases alleviated by stimulation of the nicotinic  
acetylcholine receptors.  
R1-R5 = H, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, CF3, 6-10C  
aryloxy, 7-11C aralkoxy, 1-5C acyloxy, 6-10C aroxyloxy, 1-4C  
alkylsulfonyloxy, 6-10C arylsulfonyloxy, (1-4C) alkoxycarbonyl, NH2, mono-  
or di-(1-5C alkyl)-amino, CONH2, mono- or di-(1-5C alkyl)-aminocarbonyl,  
OCH2O, OH, CH2OH, F or Cl;  
R = H or alkyl, and  
Q = 3-quinuclidinyl or 2,3-dihydro-3-quinuclidinyl.  
INDEPENDENT CLAIMS are included for (I; R1-R5 = NH2, mono- or  
di-(1-5C alkyl)-amino, CONH2 or mono- or di-(1-5C alkyl)-aminocarbonyl),  
3-(5-amino-3-indolyl)-quinuclidine and 3-(5-carbamoyl-3-indolyl)-2,3-  
dehydroquinuclidine as new compounds.  
ACTIVITY - Neuroleptic; Nootropic; Neuroprotective; Antiparkinsonian;  
Cerebroprotective.  
MECHANISM OF ACTION - Nicotinic acetylcholine receptor stimulant.  
USE - (I) are specifically used for treating schizophrenia, dementia  
(especially Alzheimer's disease), neurodegenerative disease, Parkinson's  
disease, Tourette's syndrome, age-induced learning memory deficiency,  
withdrawal symptoms, stroke and toxic compound-induced brain damage (all  
claimed). The known compounds (I) have previously been used for treating  
diseases associated with excessive circulating serotonin or serotonergic  
hyperfunction; see EP450345-B.  
ADVANTAGE - (I) interact strongly with nicotinic acetylcholine  
receptors, especially the alpha 7-receptor.  
Dwg.0/0

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**